Pathologisches Institut der Universität Berlin, Charité
(Direktor: Professor R. Rößle)

Das Verhalten des Thymus bei experimenteller Thyroxinvergiftung, geprüft an verschiedenen Säugetieren

Mit 2 Abbildungen im Text

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hanna Schulze
aus Berlin-Steglitz

Tag der Promotion: 1. ~~August~~ November 1933

1933

13:

Pathologisches Institut der Universität Berlin, Charité
(Direktor: Professor R. Rößle)

Das Verhalten des Thymus bei experimenteller Thyroxinvergiftung, geprüft an verschiedenen Säugetieren

Mit 2 Abbildungen im Text

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hanna Schulze
aus Berlin-Steglitz

Tag der Promotion: 1. ~~August~~ September 1933

1933

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Hermann Gocht
Referent: Professor Dr. Robert Rössle

Abdruck aus den „Beiträgen zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie", begründet von Ziegler, herausgegeben von Aschoff. (Bd. XCII, H. 2, 1933.)

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einleitung	329
II. Das Verhalten der Thymusdrüse bei thyroxingespritzten Säugetieren	330
III. Über die Beziehung der Widerstandsfähigkeit verschiedener Säugetierarten gegenüber Thyroxin und das Ausmaß der darauf folgenden Thymusatrophie	335
IV. Versuche mit gleichzeitiger Injektion von Thyroxin + Thymusextrakt (Thymoglandol)	338
V. Zusammenfassung	346
Literaturverzeichnis	346

I. Einleitung.

Die Thymusdrüse gehört zu den Organen, über deren Funktion fast nichts bekannt ist. Wohl wissen wir, daß Beziehungen zu den Wachstums- und Reifungsvorgängen bestehen (Involution in der Pubertät; nach experimenteller Thymusentfernung Störungen der Skelettausbildung, Stoffwechselstörungen, kenntlich an der Veränderung des Fettansatzes und der Ausbildung eines acidotischen Endzustandes). Wie aber der Wirkungsablauf dieser Drüse eingestellt ist und welches das wirksame Prinzip darstellt, ist noch dunkel. Besteht doch noch nicht einmal volle Gewißheit darüber, ob der Thymus zu den endokrinen Drüsen zu zählen ist oder nicht (Löwenthal, Rössle). Eins ist aber sicher: außer dem Blute gibt es wohl kaum ein derartig labiles Organ wie die Thymusdrüse. Hier liegt z. T. auch der Grund, weshalb Befunde an ihr beim Menschen wie im Tierversuch so schwer zu deuten sind. Wenn es aber gelingt, bei klarer Versuchsanordnung eine ganz gesetzmäßige

Reaktion dieses Organs auf bestimmte Reize und eine eindeutige Abhängigkeit des Ausmaßes dieser Reaktion von der Größe des betreffenden Reizes zu erzielen, so ist man m. E. berechtigt, Rückschlüsse auf die Korrelationen von Reiz und Erfolgsorgan zu ziehen.

Auf die vorliegenden Versuche angewendet: es scheint mir eine sehr nahe Beziehung zu bestehen zwischen Schilddrüsenhormon (Thyroxin) und Thymusdrüse. Sichtbarer Ausdruck dieser Beziehung ist eine ganz ungewöhnliche Verkleinerung des Thymus nach Thyroxingaben bei Säugetieren. Zwar reduziert Thyroxin als grundumsatzerhöhendes Inkret das Gesamtkörpergewicht der Versuchstiere erheblich. Doch erlaubt das relative Thymusgewicht (d. h. Thymusgewicht: Körpergewicht) und die Abhängigkeit der Thymusatrophie von der Größe der Thyroxingaben die Annahme, daß diese Organreaktion eine besondere, vielleicht spezifisch gerichtete Wirkung des Schilddrüsenhormons darstellt.

Weitere Anhaltspunkte für den Zusammenhang von Thyroxinwirkung und Thymusreaktion ließen sich erbringen durch Vergleich der Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Säugetierarten gegenüber Thyroxin einerseits und dem Ausmaß der darauffolgenden Thymusatrophie andererseits.

Die kritische Abwägung dieser letztgenannten Beziehungen führten schließlich zu Versuchen, außer mit Thyroxin gleichzeitig mit Thymusextrakt zu arbeiten. Auch hierbei trat deutlich zutage, daß Schilddrüse und Thymus in sehr nahen Beziehungen zueinander stehen, und daß die veränderte Funktion des einen Organs zwangsläufig eine Gegenmaßnahme des anderen hervorruft.

II. Das Verhalten der Thymusdrüse bei thyroxingespritzten Säugetieren.

Wie schon in der Einleitung angedeutet wurde, folgt jeder experimentellen Thyroxingabe bei den untersuchten Säugetieren gesetzmäßig eine Thymusatrophie. Für die Wirkung des zugeführten Schilddrüsenhormons auf den Thymus ist das Alter der Versuchstiere und die Dosierung des Thyroxins stark mitbestimmend. In welcher Weise die Giftgaben im einzelnen mit der Reaktion der Thymusdrüse zusammenhängen, sollen nun die folgenden Abbildungen und Tabellen veranschaulichen. Zuvor mögen aber wenige Worte über die Technik der angestellten Versuche vorausgeschickt werden.

Gewöhnlich wurde den jungen Tieren vom ersten Lebenstag ab Thyroxin unter die Nackenhaut eingespritzt. Die Kontrollen erhielten die entsprechende Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung. Die jeweilige Dosierung war zu anderen Zwecken vorher ausgearbeitet worden, so daß die Wirkung der verabreichten Thyroxinmengen auf den Gesamtorganismus der Tiere genau erprobt und bekannt war. Die Beobachtungen der einzelnen Organreaktionen blieben daher nicht nur

Feststellungen von Teilerscheinungen, sondern konnten im Rahmen der Gesamtveränderungen des Tierkörpers infolge von Thyroxinvergiftung ausgewertet werden.

Zuerst mögen nun einige Abbildungen von Thymusdrüsen thyroxingespritzter Mäuse und der zugehörigen Kontrollen gegeben sein (Abb. 1).

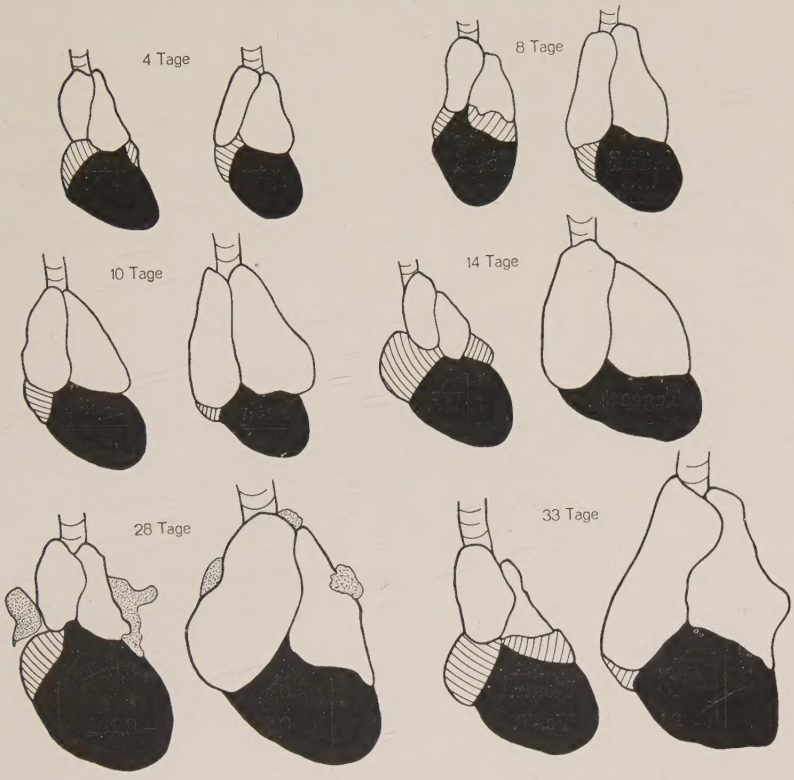

Abb. 1.

		Herzgewicht		Thymusgewicht		
		absol.	relat.	absol.	relat.	
4 Tage alt	Vs.-T.	0,019	0,904	0,004	0,190	
	Kontr.	0,014	0,573	0,014	0,573	
8 Tage alt	Vs.-T.	0,031	1,235	0,013	0,517	
	Kontr.	0,035	1,002	0,023	0,659	
10 Tage alt	Vs.-T.	0,033	0,833	0,018	0,454	Situszeichnungen von Thymus und Herz. Links: Vs.-Tier rechts: Kontr.
	Kontr.	0,032	0,633	0,032	0,633	
14 Tage alt	Vs.-T.	0,047	1,323	0,007	0,197	
	Kontr.	0,059	0,783	0,040	0,531	
28 Tage alt	Vs.-T.	0,107	1,175	0,012	0,131	
	Kontr.	0,114	0,814	0,063	0,450	
33 Tage alt	Vs.-T.	0,071	1,061	0,018	0,269	
	Kontr.	0,142	0,682	0,094	0,451	

Die Zeichnungen sind mit Hilfe eines Zeiss'schen Zeichenspiegels bei stets gleicher Tischhöhe und Vergrößerung (Objektiv 2, Okular 4) in situ sofort nach der Sektion jedes Tieres angefertigt worden. Sie sind also alle ohne Einschränkung untereinander zu vergleichen. Diese Abbildungen sollen zeigen:

1. wie auffallend die Thymusatrophie nach Thyroxininjektionen ist;
2. daß die Verkleinerung des Thymus schon bei 4 Tage alten Mäusen (d. h. nach der 3. Injektion) mit bloßem Auge deutlich wahrnehmbar ist (mit der Waage schon nach der 1. Injektion feststellbar);
3. daß das Verhältnis der Thymusgröße bei den Versuchstieren unter dem Einfluß dauernder Thyroxingaben ständig abnimmt gegenüber der Thymusgröße bei den Kontrollen.

Zahlenmäßig wirkt sich die Thymusatrophie folgendermaßen aus:

Tabelle 1.
Nach dem Alter der Versuchstiere geordnet.

Alter in Tagen		Thymusgewicht		Gewichtsdifferenz
		absolut	relativ [1])	
4	Vs.-T.	0,004	0,190	— 0,383
	Kontr.	0,014	0,573	
10	Vs.-T.	0,018	0,454	— 0,178
	Kontr.	0,032	0,633	
13	Vs.-T.	0,004	0,145	— 0,386
	Kontr.	0,040	0,531	
15	Vs.-T.	0,011	0,318	— 0,445
	Kontr.	0,049	0,763	
28	Vs.-T.	0,050	0,529	— 0,027
	Kontr.	0,060	0,556	
34	Vs.-T.	0,018	0,269	— 0,182
	Kontr.	0,094	0,451	
37	Vs.-T.	0,030	0,268	— 0,139
	Kontr.	0,055	0,407	
38	Vs.-T.	0,029	0,333	— 0,079
	Kontr.	0,055	0,412	

[1]) D. h. auf das Gesamtkörpergewicht umgerechnet.

Aus diesen Zahlen geht hervor:

1. Das absolute wie relative Thymusgewicht der Versuchstiere ist in sämtlichen Fällen viel geringer als das der Kontrollen.
2. Die relative Gewichtsdifferenz ist besonders bei ganz jungen Tieren auffallend hoch.

In welchem Verhältnis die injizierte Thyroxinmenge zur Gewichtsabnahme des Thymus steht, geht aus Tabelle 2 hervor. Hier sind die Zahlen nach der verabreichten Thyroxindosis geordnet, beginnend mit ganz geringen Gaben und steigend bis zu den höchsten.

Tabelle 2.
Nach der Thyroxinmenge geordnet.

Thyroxindosen		Thymusgewicht		Gewichtsdifferenz
		absolut	relativ	
Bis 29. Tag insges. 0,058 mg	Vs.-T.	0,090	0,587	— 0,017
	Kontr.	0,087	0,604	
Bis 28. Tag insges. 0,109 mg	Vs.-T.	0,050	0,529	— 0,027
	Kontr.	0,060	0,556	
Bis 28. Tag 1,52 mg 28.—38. Tag 4,50 mg insgesamt 6,02 mg	Vs.-T.	0,029	0,333	— 0,079
	Kontr.	0,055	0,412	
Bis 28. Tag 0,119 mg 28.—37. Tag 8,000 mg insgesamt 8,119 mg	Vs.-T.	0,030	0,268	— 0,139
	Kontr.	0,055	0,407	
Bis 28. Tag 0,126 mg 28.—38. Tag 8,000 mg insgesamt 8,126 mg	Vs.-T.	0,040	0,317	— 0,101
	Kontr.	0,077	0,418	

Ergebnis: Je geringer die Thyroxinmengen, um so geringer auch die absolute Gewichtsdifferenz. Je höher die Thyroxinmengen, um so höher die absolute wie relative Gewichtsdifferenz (mit ganz geringen Schwankungen in der zweiten Dezimale bei den beiden letzten Beispielen). So lange also Thymussubstanz noch reduktionsfähig, d. h. vorhanden ist, nimmt sie infolge ständiger Thyroxinzufuhr an Gewicht ab.

Versucht man die thymusreduzierende Wirkung fortlaufender Thyroxininjektionen noch eindrucksvoller herauszustellen, so wären 2 Fälle zu erwähnen, bei denen beide Versuchstiere bis zu einem bestimmten Tage die gleiche Hormonmenge erhalten hatten, dann aber nur eins der Tiere weiteren Injektionen unterzogen wurde.

Tabelle 3.
Nach der Thyroxinmenge geordnet.

Thyroxindosen		Körpergewicht	Thymusgewicht		Gewichtsdifferenz
			absolut	relativ	
Bis 14. Tag je 0,067 mg, Tier 2 vom 14.—26. Tag 5,5 mg = insgesamt 5,567 mg.	Tier 1	8,46	0,035	0,413	— 0,078
	Tier 2	8,17	0,024	0,293	— 0,198
	Kontr.	12,62	0,062	0,491	
Bis 14. Tag kein Thyr., bis 20. Tag je 2,5 mg, Tier 1 vom 20.—27. Tag 4,0 mg Thyroxin = insgesamt 6,5 mg.	Tier 1	9,10	0,012	0,131	— 0,319
	Tier 2	10,75	0,043	0,400	— 0,050
	Kontr.	14,00	0,063	0,450	

Ergebnis: Absolutes und relatives Thymusgewicht bei beiden Versuchstieren geringer als bei der Kontrolle; ganz erheblicher weiterer Gewichtsverlust der Thymusdrüse bei dem bis zum Schluß fortlaufend

mit Thyroxin injizierten Versuchstier, trotz gleichen Gesamtkörpergewichtes! Mit anderen Worten: Stillstand der Thymusabnahme nach Einstellung der Thyroxininjektionen; beim Geschwistertier weitere Thymusreduktion — besonders eindrucksvoll in der relativen Gewichtsdifferenz — bei weiteren Thyroxininjektionen. Eindeutiger kann der Zusammenhang zwischen der Wirkung des Schilddrüsenhormons und der Thymusreduktion wohl kaum dargetan werden.

Kurz zusammengefaßt läßt sich die Wirkung von experimentell zugeführtem Schilddrüsenhormon auf den Thymus der weißen Maus folgendermaßen präzisieren:

1. Nach Thyroxininjektionen erfolgt absolute wie relative Gewichtsverminderung des Thymus.

2. Die relative Minusdifferenz des Thymusgewichtes der Versuchstiere ist bei den jungen Mäusen auffallend hoch, bei älteren verhältnismäßig geringer.

3. Die Thymusatrophie ist der Thyroxinmenge proportional bei Tieren, die von der Geburt ab unter vermehrter Schilddrüsenhormonwirkung standen.

4. Tiere, die erst vom 14. Lebenstag ab der Thyroxinvergiftung ausgesetzt werden, sprechen schwerfälliger aber doch in gleichem Sinne mit Thymusverkleinerung an.

5. Die Thymusatrophie infolge der Thyroxininjektionen ist also eine gesetzmäßige.

In der Literatur liegen Beobachtungen über das Verhalten der Thymusdrüse bei experimenteller Zufuhr von Schilddrüsensubstanz oder -extrakt nur ganz vereinzelt vor und sind mit zwei Ausnahmen (Uttersström und Klivanskaja-Kroll) gelegentliche Nebenbefunde an einzelnen Tieren (Romeis, Glaser). Klivanskaja-Kroll teilen die Thymusbefunde von 5 Ratten mit, die über eine Zeitspanne von 69—272 Tagen mit Schilddrüsensubstanz gefüttert wurden. Vier der Versuchstiere wiesen eine Thymushypertrophie auf, die zwischen + 0,036 und + 0,186 g schwankte (nach den von Klivanskaja-Kroll [1]) mitgeteilten Zahlen von mir auf das relative Thymusgewicht umgerechnet). Das fünfte Tier hatte eine relative Minusdifferenz von 0,015 g. Bei diesen Versuchen ist aber weder das Alter der Tiere noch die Dosierung angegeben, so daß diese Thymusbefunde zu einem Vergleich nicht verwendbar sind, ganz abgesehen davon, daß die Zahl von je einer Versuchsratte bei 5 verschiedenen Versuchen wohl kaum ausreicht, um bindende Schlüsse ziehen zu können. — Anders dagegen Uttersström, der regelmäßig eine Thymusverkleinerung

[1]) Diese Autoren geben nur die absoluten Thymusgewichte an, mit denen meiner Meinung nach ein Vergleich nicht einmal mit den zugehörigen Kontrollen angängig ist. Erst das relative, d. h. das auf das Gesamtkörpergewicht umgerechnete Thymusgewicht ist zu Gegenüberstellungen verwendbar.

nach intraperitonealer Injektion von Schilddrüsenextrakt bei Kaninchen fand. Er schreibt: „... je me crois autorisé à affirmer que l'ingestion thyroidienne est capable de provoquer une involution accidentelle (des Thymus) qui, dans ces principaux traits ressemble à celle causé par l'inanition, mais qui, en aucun cas — pas même ceux où la mort s'est ensuivie — n'atteind les stades extrêmes, constatés consécutivement à l'inanition, et qui en outre se distinque de cellici par la persistance des corps de Hassal unicellulaires."

Welches histologische Bild der Volumabnahme des Thymus bei meinen Versuchstieren entspricht und welche Veränderungen seiner einzelnen Bestandteile die ständige Vergiftung durch Thyroxin hervorbringt, darüber soll in Zusammenhang mit der histologischen Untersuchung der Milz und anderer lymphatischer Organe berichtet werden. Hier sei nur ganz kurz erwähnt, daß vor allem eine außerordentliche Verarmung der Rinde, aber auch des Markes, an Lymphocyten nach Thyroxininjektionen eintritt, wie wir sie auch bei anderen accidentellen Involutionen beim Menschen finden.

III. Über die Beziehung der Widerstandsfähigkeit verschiedener Säugetierarten gegenüber Thyroxin und das Ausmaß der darauf folgenden Thymusatrophie.

Im Laufe der Untersuchungen über die Wirkung von Thyroxin auf die Entwicklung von Säugetieren hatte sich eine verschiedene Giftfestigkeit der einzelnen Säugetierarten gegen Thyroxin herausgestellt. Nun war bei den eingehenden Beobachtungen der Thymusreaktion aufgefallen, daß die widerstandsfähigsten Tiere die höchstgradige Thymusatrophie aufweisen, und umgekehrt die am schnellsten und stärksten geschädigten Gattungen nur eine geringe Thymusverkleinerung zeigten. Es lag also nahe, eine Beziehung zu vermuten zwischen Thymusatrophie nach Thyroxininjektionen und spezifischer Giftfestigkeit der verschiedenen Tiere.

Es folgen zunächst einige Angaben über die Verträglichkeit von Thyroxin bei den verschiedenen untersuchten Säugetierarten (Mäusen, Kaninchen und Katzen). — Um bei Verwendung der größeren Laboratoriumstiere die in ihrer Wirkung auf den Mäuseorganismus besonders genau erprobten Thyroxinmengen[1]) zu verwenden, mußten die zu verabreichenden Hormonmengen auf das Körpergewicht sowohl der Mäuse als auch der Kaninchen und Katzen umgerechnet werden.

Das Durchschnittsgewicht einer neugeborenen weißen Maus betrug in den hier gezüchteten Würfen 1,43 g (aus einer großen Anzahl von Tieren errechnet). Gespritzte Thyroxinmenge: 0,005 mg.

[1]) $7 \times 0{,}005$ mg, $7 \times 0{,}01$ mg usw.

Das Durchschnittsgewicht der neugeborenen Kaninchen betrug 72 g; 0,25 mg war also die Thyroxinmenge, die bei diesen Tieren einer Injektionsmenge von 0,005 mg Thyroxin bei der neugeborenen Maus entsprach.

Das Durchschnittsgewicht der neugeborenen Katzen war in einem Wurf 100 g. Die entsprechende Thyroxinmenge ist 0,35 mg. — In einem zweiten Wurf neugeborener Katzen wog jedes Tier durchschnittlich 90 g. Die entsprechende Thyroxinmenge wäre in diesem Fall 0,31 mg gewesen. Aus besonderen Gründen erhielten diese Tiere aber eine etwas größere Thyroxindosis, nämlich 0,5 mg, die 0,008 mg (anstatt 0,005 mg) bei der neugeborenen Maus gleich wären

Während junge Mäuse die tägliche Dosis von 0,005 mg, vom 8. Tag ab die doppelte Menge = 0,01 mg Thyroxin vertrugen ohne Gefährdung des Lebens, zeigte sich sowohl bei Kaninchen als auch bei Katzen eine weit größere Empfindlichkeit nicht nur gegenüber verhältnismäßig gleich großen, sondern sogar bedeutend kleineren Thyroxinmengen.

Ich stelle gegenüber:

Weiße Mäuse: $7 \times 0{,}005$ mg, $7 \times 0{,}01$ mg, darauf 0,02 mg bis zu dem gewöhnlich zwischen 14. und 16. Tag erfolgenden Tod der Tiere.

Kaninchen: **10** $\times$ 0,25 mg (= 0,005 mg bei der Maus) = 1 Thyroxinkaninchen stirbt; darauf heruntergehen auf

$1 \times 0{,}15$ mg; dann wiederum

$3 \times 0{,}25$ mg

$1 \times 0{,}5$ mg = Tod der Kaninchen innerhalb weniger Stunden an ihrem 15. Lebenstag, während die entsprechende Thyroxinmenge von 0,01 mg von weißen Mäusen schon von ihrem 8. Lebenstag ab ohne derartige Folge verarbeitet wurde. Viel mehr! Eine Thyroxinmenge von 0,05 mg (das entspräche 2,5 mg beim Kaninchen) wird von der weißen Maus erst am 6. bzw. 7. Lebenstag mit dem Tod beantwortet!

Ähnlich wie die Kaninchen, wenn auch nicht ganz so empfindlich, reagierten die Katzen. Sie erhielten:

$7 \times 0{,}35$ mg (= $7 \times 0{,}005$ mg bei den Mäusen)

$5 \times 0{,}50$ mg (was keine Verdoppelung der Dosis bedeutet wie bei Mus musculus nach dem 7. Tag!). Wegen offensichtlich schwerer Schädigung der Katzen Verminderung der Thyroxindosis auf 0,35 mg wie ursprünglich; trotzdem Tod der Tiere am 15. Lebenstag!

In Abb. 2 sind die verschiedenen Thyroxinmengen sowie deren lebenabkürzende Wirkung bei Mäusen, Kaninchen und Katzen graphisch dargestellt. Die Höhe der vertikalen Säulen gibt die relativen Thyroxinmengen bei den einzelnen Tieren an, das Kreuz über einer Säule den Tod des betreffenden Versuchstieres. Ein Blick genügt, um die überlegene Widerstandsfähigkeit der Mäuse gegenüber Thyroxin im Vergleich zu Katzen und Kaninchen zu erfassen.

Eine summarische Bestätigung dieser Beobachtungen finden wir bei Abderhalden, der auch große Unterschiede in der Thyroxinempfindlich-

keit zwischen Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäusen, Tauben, Kaulquappen, Fröschen und Axolotln bemerkte und sagt: „. . . . es erweisen sich Ratten und Mäuse als ganz bedeutend widerstandsfähiger."

Daß nun eine Beziehung zwischen Widerstandsfähigkeit gegen Thyroxin und Ausmaß der Thymusatrophie bei den verschiedenen Säugetieren bestehen muß, geht aus Tab. 4 hervor. Hier wurden nebeneinandergestellt die relativen Thymusgewichte von ungefähr gleichalten und in gleichem Grad der Thyroxinvergiftung stehenden Mäusen, Katzen und Kaninchen; daneben die Thymusgewichte der Kontrollen und schließlich der Thymusverlust jeder Tierart infolge der Thyroxininjektionen.

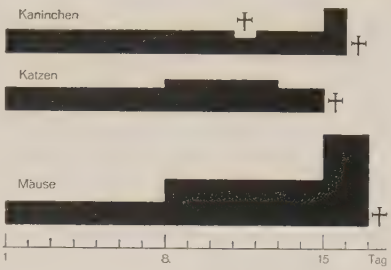

Abb. 2. Graphische Darstellung der Verträglichkeit von Thyroxin bei verschiedenen Säugetieren. Die schwarzen Säulen geben die Thyroxinmengen an, die im Verhältnis zum Körpergewicht der Tiere an den einzelnen Lebenstagen vertragen werden.

Tabelle 4.

Gewichtsverlust des Thymus nach Thyroxingaben bei den verschiedenen Säugetieren.

	Relatives Thymusgewicht				
	Mäuse		Katzen	Kaninchen	
	10 Tage alt	15 Tage alt	13 Tage alt	11 Tage alt	16 Tage alt
Thyr. T.	0,454	0,318	0,317	0,197	—
Kontrolle	0,633	0,763	0,335	0,293	0,240
Differenz	— 0,179	— 0,445	— 0,018	— 0,096	—

Ein Vergleich der Minusdifferenzen des Thymus bei allen 3 Tierarten ergibt, daß die Thymusatrophie bei den widerstandsfähigsten Tieren — den Mäusen — am größten ist und viel geringgradiger bei Katzen und Kaninchen entsprechend ihrer geringen Widerstandskraft gegen Thyroxin. Außerdem ist noch auffällig, daß die den verschiedenen Tierarten normalerweise (Kontrollen) zur Verfügung stehende Thymussubstanz von vornherein eine ganz ungleiche ist. Auch hier stehen die Mäuse mit relativ hohem Thymusgewicht an erster und die Kaninchen an letzter Stelle. Wenn wir also den Vorgängen im Gefolge der Thymusatrophie nach Thyroxingaben eine gewisse günstige Gegenwirkung auf das eingeführte Gift unterstellten, so unterstützen die eben erörterten anatomischen Befunde am Thymus der verschiedenen Versuchstiere diese Vermutung.

IV. Versuche mit gleichzeitiger Injektion von Thyroxin + Thymusextrakt (Thymoglandol).

Um nun zu sehen, was geschieht, wenn man den Tieren außer Thyroxin noch Extrakt desjenigen Organs injiziert, das offensichtlich in engsten funktionellen Beziehungen zur Schilddrüse steht, nämlich des Thymus, wurden Versuche angesetzt mit gleichzeitiger Gabe von Thyroxin + Thymusextrakt. Als solcher wurde Thymoglandol[1]) verwendet, ein alkoholischer, isotonischer, eiweiß- und lipoidfreier Extrakt aus Thymus, von dem 1 ccm 1 g Drüsensubstanz entspricht.

a) Wirkung von reinen Thymoglandolinjektionen auf den Thymus weißer Mäuse.

Daß und wie Thymoglandol auf die Thymusdrüse selbst einwirkt, geht aus Thymusgewichten hervor, die von thymoglandolbehandelten Mäusen stammen. Diesen Tieren war vom 1. Lebenstag ab Thymusextrakt injiziert worden. (Dosierung s. nächsten Abschnitt.) Eine Gewichtszunahme des Thymus war durchweg die Folge.

Tabelle 5.
Thymusgewicht thymoglandolbehandelter Mäuse.

Alter in Tagen		Körpergewicht	Thymusgewicht		Gewichtsdifferenz
			absolut	relativ	
6	Vs.-T.	2,20	0,011	0,500	+ 0,097
	Kontr.	2,48	0,010	0,403	
16	Vs.-T.	6,19	0,033	0,533	+ 0,016
	Vs.-T.	6,89	0,038	0,551	+ 0,034
	Kontr.	7,35	0,038	0,517	
16	Vs.-T.	7,26	0,040	0,550	+ 0,051
	Kontr.	6,01	0,030	0,499	
16	Vs.-T.	7,60	0,044	0,578	+ 0,054
	Kontr.	7,24	0,038	0,524	
16	Vs.-T.	294	0,955	0,324	+ 0,084
Kan.	Kontr.	354	0,850	0,240	

Die Beeinflussung des Thymus im Sinne der Hypertrophie durch das injizierte Thymoglandol ist in allen beobachteten Fällen in der Plusdifferenz des relativen Thymusgewichtes unverkennbar.

b) Anordnung der Versuche mit gleichzeitiger Injektion von Thyroxin + Thymoglandol.

Hierzu wurden in der Hauptsache, wie bei den reinen Thyroxinversuchen, neugeborene junge Mäuse benutzt, später auch Katzen und

[1]) Den zur Verwendung kommenden Thymusextrakt stellte wie das Thyroxin in dankenswerter Weise die Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung.

Kaninchen. Injektionsbeginn am 1. Lebenstag. Bei meinen Versuchen setzte ich 1 ccm Thymoglandol (1 g Drüsensubstanz) gleich 1 ccm Thyroxinlösung (1 **mg** Thyroxin) und injizierte, genau wie bei den reinen Thyroxinversuchen, fortlaufend täglich 0,005 mg Thyroxin + 0,005 g Thymoglandol [1]). An Kaninchen und Katzen wurden die dem Körpergewicht entsprechenden Hormonmengen verabreicht. Als Kontrollen wurden angesetzt: 1 oder 2 Tiere, die nur Thyroxin erhielten, solche, die nur Thymoglandol oder nur Kochsalzlösung erhielten. Zu diesen Versuchen wurden möglichst große Würfe verwendet, um der Abstammung nach zusammengehöriges Tiermaterial zu benutzen. Eine Mäusemutter hatte also in diesen Fällen ein Nest mit 7—8 Jungen zu versorgen, eine Kinderzahl, die sich aber — „Erfolg" der kombinierten Behandlung mit Thyroxin + Thymoglandol — meist sehr bald auf die Hälfte der Tiere reduzierte.

Es folgen nun einige Versuchsprotokolle im Auszug, aus denen hervorgeht, daß das Plus an wirksamen Thymusstoffen bei den kombiniert gespritzten Tieren die Wirkung des Thyroxins weitgehend verstärkt.

Versuch 51. Weiße Mäuse.
2. VII. 8 Junge geboren.
Tier 1 1,29 g
„ 2 1,37 g } 0,005 mg Thyroxin + 0,005 g Thymoglandol.
„ 3 1,40 g
„ 4 1,33 g 0,005 mg Thyroxin.
„ 5 1,26 g } 0,005 g Thymoglandol.
„ 6 1,36 g
„ 7 1,21 g } 0,05 ccm NaCl-Lösung.
„ 8 1,29 g
3. VII. Tiere leben alle. Injektionen wie oben.
4. VII. Tiere alle munter. Injektionen wie oben, mit Ausnahme eines Thymoglandoltieres, das heute auch 0,005 mg Thyroxin außer 0,005 g Thymoglandol erhält.
5. VII. Tier 1, 2, 3 = Thyroxin + Thymoglandol tot! Ebenfalls das Thymoglandoltier, das am Vortag außerdem Thyroxin bekommen hatte! Die anderen Tiere sind munter.

[1]) Um diese beiden Quantitäten in 0,05 ccm, der für neugeborene Mäuse maximal subkutan injizierbaren Flüssigkeitsmenge, zusammenzufassen, war es notwendig, die entsprechende Thyroxin- bzw. Thymoglandolmenge nicht auf 0,05 ccm, sondern auf 0,025 ccm einzustellen. Es wurde also verdünnt: 1,0 mg Thyroxin bzw. Thymoglandol: 5 ccm NaCl-Lösung. Von dieser Verdünnung enthält je 0,025 ccm 0,005 mg Thyroxin bzw. 0,005 g Thymoglandol.

Es empfiehlt sich, beide Stoffe getrennt zu verdünnen und getrennt zu injizieren, da man auf diese Weise vermeidet, daß in vitro chemische Umsetzungen stattfinden, die wir nicht verfolgen können und denen vielleicht biologische Wirkungen zuzuschreiben wären, die den beiden Stoffen, werden sie einzeln injiziert, nicht zukommen. Da es nach den ersten Versuchen, die ich mit gleichzeitig eingespritzten Thyroxin-Thymoglandolextrakten anstellte, den Anschein hatte, als wären derartige Komplikationen zu fürchten, wurden bei sämtlichen folgenden Versuchen beide Stoffe getrennt verdünnt und nacheinander (je 0,025 ccm) an verschiedenen Stellen injiziert.

Ergebnis: Schon nach der 3. Injektion von Thyroxin + Thymoglandol Tod sämtlicher Versuchstiere, besonders auch des Tieres, das nach zweimaliger ausschließlicher Thymoglandolinjektion munter blieb, nach einmaliger kombinierter Injektion von Thymoglandol + Thyroxin aber starb! Die Thymoglandolkontrolle, die weiterhin gespritzt wurde, entwickelte sich ausgezeichnet; Gewicht dieses Tieres am 14. Lebenstag 6,84 g, dasjenige der Kochsalzkontrolle 6,58 g.

Versuch 53. Weiße Mäuse.

4. VII. 7 Junge geboren.

Tier 1 1,52 g, „ 2 1,53 g } 0,005 mg Thyroxin + 0,005 g Thymoglandol.
„ 3 1,35 g, „ 4 1,45 g } 0,005 mg Thyroxin.
„ 5 1,46 g 0,005 g Thymoglandol.
„ 6 1,25 g, „ 7 1,39 g } 0,05 ccm NaCl-Lösung.

5. VII. Tier 5 (Thymoglandol allein) fehlt, aufgefressen. Die anderen sind munter. Eine Kochsalzkontrolle bekommt von heute ab Thymoglandol (an Stelle des vermißten Tieres). Injektionen wie oben.

6. VII. Tier 1 und 2 (Thyroxin + Thymoglandol): Incisivi durchgebrochen! Haare fangen an zu kommen. Eins der Tiere hat Durchfall.

Tier 3 und 4 (Thyroxin allein): Zähne sind noch nicht durchgebrochen [1])! Sie sind aber weiter entwickelt als bei den Kontrollen.

Tier an Stelle von 5 (Thymoglandol allein): Zähne etwas weiter sichtbar als bei der Kochsalzkontrolle. Injektionen wie oben.

7. VII. Injektionen wie oben.

8. VII. Tier 1 (Thyroxin + Thymoglandol): 2,58 g; Incisivi stehen weiter heraus als bei den Thyroxintieren.

Tier 2 (Thyroxin + Thymoglandol): 2,61 g; hat Durchfall.

„ 3, „ 4 (Thyroxin allein): 2,67 g, 3,19 g Zähne durchgebrochen; Durchfall.

„ 5 (Thymoglandol allein): 3,75 g.

Kochsalzkontrolle: 3,98 g. Injektionen wie oben.

9. VII. Tier 1 und 2 (Thyroxin + Thymoglandol): Haut deutlich schrumpeliger als die der anderen. Injektionen wie oben.

10. VII. Tier 1 und 2 sehen kümmerlich aus und sind am kleinsten.

Tier 5 (Thymoglandol allein): Zähne etwas länger als bei der Kochsalzkontrolle; noch nicht durchgebrochen.

Kochsalzkontrolle: Zähne eben unter dem Zahnfleisch angedeutet. Injektionen wie oben.

[1]) Bei den mit Thyroxin behandelten Mäusejungen hatte sich herausgestellt, daß die Entwicklung der Incisivi beschleunigt wurde (vgl. H. Schulze, Über den Einfluß von Thyroxin auf die Entwicklung weißer Mäuse. Ziegler's Beitr. z. path. Anat., Bd. 90, 1932). Wenn also laut Protokoll am 6. VII. bei den Versuchstieren 1 und 2, d. h. den mit Thyroxin + Thymoglandol gespritzten Jungen die Schneidezähne eher durchbrechen als diejenigen der reinen Thyroxintiere, so glaube ich dieses Symptom auch im Sinne einer Verstärkung der Thyroxinwirkung durch das Thymoglandol ansehen zu dürfen.

11. VII. Tier 1, 2 (Thyroxin + Thymoglandol): tot! / 3,31 g; Durchfall!!!
Tier 3, 4 (Thyroxin): 3,29 g, 3,72 g kein Durchfall!!!
Tier 5 (Thymoglandol): 4,26 g; Zähne schimmern durch.
Kochsalzkontrolle: 5,47 g; „ „ „ .
Injektionen wie oben.

12. VII. Injektionen wie oben.

13. VII. Tier 5 (Thymoglandol): Incisivi weit durchgebrochen!!!
Kochsalzkontrolle: Zähne noch vollständig von der Mundschleimhaut bedeckt!
Tier 2—4: Ohren usw. gleichweit entwickelt. Injektionen wie oben.

14. VII. Tier 2 (Thyroxin + Thymoglandol): beide Augen offen.
„ 4 (Thyroxin): beide Augen offen. Injektionen wie oben.

15. VII. Tier 2 (Thyroxin + Thymoglandol): 4,22 g; Augen offen.
Tier 3, 4 (Thyroxin): 4,08 g; beide Augen geschlossen. / 4,67 g; Augen offen.
„ 5 Thymoglandol): 5,94 g; sieht!!!
Kochsalzkontrolle: 7,50 g; Augen noch geschlossen.
Injektionsmengen: 0,1 mg Thyroxin + 0,1 g Thymoglandol bzw. 0,1 mg Thyroxin oder 0,1 g Thymoglandol.

16. VII. Tier 3: rechtes Auge noch geschlossen.
„ 4: Augen o. B.
Kochsalzkontrolle sieht jetzt auch. Injektionen wie gestern.

17. VII. Tier 2 (Thyroxin + Thymoglandol): rechtes Auge verklebt.
Thyroxintiere: Augen o. B.
Versuch wird abgebrochen. Alle Tiere werden getötet zur Erhebung der einzelnen Organbefunde.

Ergebnis: Die das Thyroxin potenzierende Wirkung des Thymoglandols zeigt sich in diesem Versuch darin, daß eins der kombiniert gespritzten Tiere nach der 7. Injektion stirbt. Das zweite derartige Versuchstier leidet am 8. Tag an Durchfall, während beide Thyroxintiere frei von irgendwelchen Darmerscheinungen sind und bleiben. Veränderungen an den Augenlidern treten dagegen bei den Thyroxintieren eher auf. — Entwicklung der Thymoglandolkontrolle ausgezeichnet; Zahndurchbruch bei dieser etwas beschleunigt gegenüber der Kochsalzkontrolle, ebenso wie die Incisivi der kombiniert gespritzten Tiere früher durchbrechen als bei den reinen Thyroxintieren (synergistische Wirkung von Thyroxin + Thymoglandol in verstärkendem Sinn).

Versuch 52. Katzen.

2. VII. 6 junge Katzen geboren.
Tier 1 100 g, „ 2 110 g 0,35 mg Thyroxin.
„ 3 110 g 0,35 mg Thyroxin + 0,35 g Thymoglandol.
„ 4 96 g 0,35 g Thymoglandol.
„ 5 96 g, „ 6 88 g 0,35 ccm NaCl-Lösung.
3. und 4. VII. Alle Tiere munter. Injektionen wie oben.

5. VII. Tier 1 114 g, 2 130 g (Thyroxin).
„ 3 128 g (Thyroxin + Thymoglandol).
„ 4 122 g (Thymoglandol).
„ 5 108 g, 6 104 g (NaCl).
Injektionen wie oben.

6. u. 7. VII. Tiere alle munter. Injektionen wie oben.

8. VII. Tier 1 118 g, 2 140 g (Thyroxin).
„ 3 126 g (Thyroxin + Thymoglandol).
„ 4 156 g (Thymoglandol).
„ 5 154 g, 6 140 g (NaCl).
Injektionen wie oben.

9. VII. Tier 1: Augen zur Hälfte geöffnet.
„ 2: Augen ganz offen.
Injektionsmengen von jetzt ab: 0,5 mg Thyroxin bzw. 0,5 g Thymoglandol bzw. 0,5 mg Thyroxin + 0,5 g Thymoglandol.

10. VII. Tier 1 und 2 (Thyroxin): beide Augen ganz offen; Fell rauht etwas.
Tier 3 (Thyroxin + Thymoglandol): Augen noch geschlossen; rauht außerordentlich stark.
Tier 4 (Thymoglandol): Augen noch geschlossen.
„ 5 (NaCl): beide Augen offen.
„ 6 (NaCl): rechtes Auge offen, linkes noch geschlossen.
Injektionen wie gestern.

11. VII. Thyroxintier 1: 110 g, „ 2: 136 g rauhen in großen Büscheln, Augen o. B.
Tier 3 (Thyroxin + Thymoglandol): Augen werden in ungewöhnlicher Weise teils geöffnet teils gleichzeitig geschlossen gehalten. (Augenerscheinungen wie bei den Mäusen?)
Tier 4 (Thymoglandol): 182 g; Augen noch vollkommen geschlossen.
NaCl 1: 178 g, NaCl 2: 154 g beide Augen offen.
Injektionen wie gestern.

12. VII. Tier 2 (Thyroxin): rechtes Auge verklebt.
Tier 3 (Thyroxin + Thymoglandol): beide Augen viel kleiner als die der Thyroxintiere und Kontrollen.
Injektionen wie gestern.

13. VII. Thyroxintier 1: beide Augen klein, Tier rauht.
„ 2: beide Augen geschlossen, rauht sehr stark.
Tier 3 (Thyroxin + Thymoglandol): beide Augen merkwürdig gefaltet: rauht am stärksten.
Injektionen wie gestern.

14. VII. Tier 3 (Thyroxin + Thymoglandol): tot!
Thyroxintier 2, Thymoglandolkontrolle, Kochsalzkontrolle (6) werden zum Vergleich getötet.
Thyroxintier 1: 0,35 mg Thyroxin.
NaCl 1: 0,35 ccm NaCl.

15. VII. Tier 1: 102 g; ganz munter.
NaCl: 224 g.
Injektionsmenge wie gestern.
16. VII. Tier 1 ist elend; liegt mittags tot im Stall.

Ergebnis: Das gleichzeitig mit Thyroxin + Thymoglandol behandelte Tier zeigt als erstes eigentümliche Erscheinungen an den Augen; es rauht am stärksten und stirbt nach der 12. Injektion. Die Thyroxintiere sind zu dieser Zeit noch ganz munter; das zur Kontrolle früher nicht getötete Thyroxinkätzchen stirbt erst am 15. Tag.

Versuch 55. Katzen.
8. VII. 6 junge Katzen geboren. Keine Injektion.
9. VII. Tier 1 92 g, (Th. 2) „ 2 94 g } 0,5 mg Thyroxin.
(Thgl. 1) „ 3 94 g, (Thgl. 2) „ 4 98 g } 0,5 mg Thyroxin + 0,5 g Thymoglandol.
(Thgl.) „ 5 86 g, 0,5 g Thymoglandol.
„ 6 76 g, 0,5 ccm NaCl-Lösung.
10. VII. Injektionen wie oben.
11. VII. Th. 1 : 90 g
Th. 2 : 100 g
Th. + Thgl. 1: 101 g
Th. + Thgl. 2: 106 g
Thgl. : 106 g
NaCl : 92 g
} nichts Auffallendes an den Tieren.
Injektionen wie oben.
12., 13 und 14. VII. Th. 1 : fängt an zu rauhen.
Th. 2 : rauht stark.
Th. + Thgl. 1: rauht stark.
Th. + Thgl. 2: rauht nicht ganz so stark wie die anderen.
Injektionen wie oben.
15. VII. Th. + Thgl. 2: liegt kühl neben dem Haufen der anderen Katzen, schnappt nach Luft, wird getötet. Wiegt 90 g.
Th. + Thgl. 1: 102 g.
Th. 1 : 86 g.
Th. 2 : 90 g.
Thgl. : 122 g, wird als Kontrolle getötet.
NaCl : 116 g.
Injektionen wie oben.
16. VII. Die Kochsalzkontrolle liegt mit aufgetriebenem Bauch und Speichelfluß aus dem Mund im Stall. Wird getötet. Die Sektion ergibt eine eitrige Peritonitis, wahrscheinlich von der noch nicht abgestoßenen Nabelschnur ausgehend. Die übrigen Tiere erhalten keine Injektionen.
17.—19. VII. Tiere alle munter. Keine Injektionen.
20. VII. Th. + Thgl. 1: tot!
Th. 1, Th. 2 } ganz munter, wenn auch mager.
Keine Injektionen.
22. VII. Die beiden noch übrigen Thyroxintiere sind verschwunden, wahrscheinlich von der Mutter verschleppt. Sie machten beide bis zuletzt einen durchaus munteren Eindruck.

Ergebnis: Ein Tier, das kombiniert injiziert worden war, stirbt bereits nach der 6. Injektion, während die Thyroxintiere noch vollkommen munter sind. Das zweite derartig behandelte Tier stirbt nach der 9. Injektion. Thyroxintiere immer noch in relativ gutem Zustand. Die Thymoglandolkontrolle gedieh ausgezeichnet.

Nicht ganz so auffallend wie Mäuse und Katzen verhielten sich Kaninchen bei gleichzeitiger Thyroxin- + Thymoglandolinjektion. Doch liegt mit Kaninchen nur ein Versuch vor, der außerdem mit den übrigen nicht ganz in eine Reihe zu stellen ist, weil die Tiere in diesem Fall erst vom 8. Tag ab mit Thyroxin + Thymoglandol gleichzeitig gespritzt wurden.

Bei Kaninchen zeigte sich nach der ersten kombinierten Injektion als Symptom der sich verstärkenden Wirkung beider Organextrakte das prompte Auftreten eines außerordentlich schweren Durchfalls, der bei den nur mit Thyroxin gespritzten Tieren fehlte. Der weitere Verlauf dieses Versuches ist deshalb nicht für die in Rede stehenden Fragen auszuwerten, weil die besonders große Empfindlichkeit der Kaninchen gegen Thyroxin allein damals noch nicht genügend bekannt war, um Einzel- wie kombinierte Dosen von Thyroxin + Thymoglandol in einer Höhe zu halten, die eine letale Wirkung, allein durch Thyroxin verursacht, ausgeschlossen hätten.

Die thyroxintoxizitätssteigernde Eigenschaft des Thymoglandols findet nach den mitgeteilten Versuchen ihren sichtbaren Ausdruck in folgenden Ereignissen:

1. Verstärkung thyreotoxischer Symptome bei den kombiniert gespritzten Versuchstieren gegenüber schwächeren Zeichen des Vergiftungszustandes bei den reinen Thyroxintieren:

besonders starkes Rauhen des Fells.

2. Auftreten bestimmter thyreotoxischer Symptome bei den kombiniert gespritzten Versuchstieren, dagegen völliges Fehlen dieser Symptome bei den reinen Thyroxintieren:

starker Durchfall, Veränderungen an den Augenlidern.

3. Frühzeitiger Tod der kombiniert gespritzten Versuchstiere bei Muntersein bzw. relativem Wohlbefinden der reinen Thyroxintiere.

Betrachtet man nun die Thymusdrüsen dieser kombiniert gespritzten Tiere, so zeigen sie durchschnittlich — besonders bei den Tieren vom 14. Lebenstag aufwärts — eine noch viel weitgehendere Atrophie als die reinen Thyroxintiere, und gegenüber der Kontrolle findet sich ein ganz außerordentliches Minusgewicht absolut wie relativ.

Dürfen wir diese außerordentlich hohen Minusdifferenzen der Thymusgewichte bei kombiniert gespritzten Tieren so deuten, daß der Organismus unter der Wirkung des experimentell zugeführten Thymusextraktes nun verdoppelte Anstrengungen macht, dem unerwünschten Plus an Thymusstoffen durch verstärkte Atrophie die Waage zu halten? Eine

Tabelle 6.
Thymusgewichte von kombiniert (Thyroxin + Thymoglandol) gespritzten Mäusen.

Alter in Tagen		Körpergewicht	Thymusgewicht		Gewichtsdifferenz
			absolut	relativ	
1	Vs.-T.	1,31	0,003	0,229	— 0,122
	Vs.-T.	1,45	0,003	0,206	— 0,152
	Vs.-T.	1,54	0,005	0,324	— 0,034
	Kontr.	1,70	0,006	0,358	
4	Vs.-T.	1,57	0,002	0,127	— 0,269
	Kontr.	2,04	0,008	0,396	
8	Vs.-T.	2,46	0,006	0,243	— 0,259
	Kontr.	3,38	0,017	0,502	
9	Vs.-T.	2,51	0,002	0,079	— 0,566
	Kontr.	3,41	0,022	0,645	
14	Vs.-T.	3,55	0,007	0,197	— 0,364
	Kontr.	6,77	0,038	0,561	
17	Vs.-T.	3,31	0,003	0,090	— 0,460
	Kontr.	9,09	0,050	0,550	
24	Vs.-T.	5,82	0,011	0,189	— 0,436
	Kontr.	12,47	0,078	0,625	

solche Vermutung würde in unserer Gedankenrichtung liegen; aber gerade deshalb soll sie nicht einfach angenommen werden.

Wenn bisher bei der Schilderung der Versuche mit gleichzeitigen Gaben von Thyroxin + Thymusextrakt keine Ergebnisse früherer Untersucher erwähnt wurden, so hat dies seinen Grund darin, daß diese Versuche mit den meinen nicht in Parallele zu bringen sind. Abgesehen davon, daß die Fragestellung eine ganz andere war, erlaubt vor allem die Dosierung des Thyroxins keinen Vergleich der Ergebnisse. So viel aus der Literatur ersichtlich ist, wurden von anderen Untersuchern durchschnittlich Thyroxinmengen verwendet, die viel zu gering sind, um Toxizitätssteigerungen durch Thymusextrakt überhaupt anschaulich werden zu lassen. Vor allem aber: Beobachtungen, die mit dem Thymus zusammenhängen oder gar speziell das Verhalten dieses Organs unter bestimmten Versuchsbedingungen ins Auge fassen, können mit Erfolg nur an jungen Tieren angestellt werden. Sämtliche andere Untersucher arbeiteten aber stets mit erwachsenen Tieren, d. h. in einem Lebensalter der Versuchsobjekte, in dem der Thymus bereits in Rückbildung begriffen ist. Lampé fordert deshalb nicht mit Unrecht: „Einer exakt wissenschaftlichen Thymusforschung muß daher das Postulat gestellt werden, daß Eingriffe an der Drüse zur Zeit ihrer maximalen Entwicklung stattfinden“. Ich glaube daher, daß das von mir beobachtete Verhalten der Thymusdrüse nach reinen Thyroxingaben und kombinierter Injektion von Thyroxin + Thymusextrakt nur an ganz jungen Tieren in diesem Ausmaß und solcher Auffälligkeit zu verfolgen war, und daß ein Vergleich meiner Befunde mit

den in der Literatur in anderem Zusammenhang geschilderten nicht angängig ist. Ich unterlasse aus diesem Grunde ihre Erwähnung.

Im vorliegenden sind nur Versuchsergebnisse gegeben; an diese könnten sich zwar recht weitgehende theoretische Erörterungen anschließen. Da sich diese z. T. doch noch in Hypothesen bewegen müßten, möchte ich sie solange unterlassen, bis weitere experimentelle und histologische Untersuchungen das Wesen der Thymusreaktion bei Thyroxinvergiftung mehr geklärt haben.

V. Zusammenfassung.

1. Nach Thyroxininjektionen erfolgt bei jungen Säugetieren (Mäusen, Kaninchen und Katzen) absolute wie relative Gewichtsverminderung des Thymus; das Ausmaß der Atrophie dieses Organs ist dabei abhängig vom Alter der Tiere und der Dosierung des Thyroxins.

2. Die Widerstandsfähigkeit der einzelnen Säugetierarten gegenüber Thyroxin ist verschieden. Dies hängt zusammen mit der Funktion des Thymus bzw. den Vorgängen bei der Thymusatrophie infolge Thyroxingaben. Die gegen dieses Gift widerstandsfähigsten Tiere (Mäuse) zeigen die stärkste Thymusatrophie, die thyroxinempfindlichsten Tiere dagegen nur eine ganz geringe Abnahme des Thymusgewichtes.

3. Durch gleichzeitige Injektion von Thyroxin und Thymusextrakt (Thymoglandol) wird die Thyroxinwirkung verstärkt.

Literaturverzeichnis.

Glaser, M., Thyroxinversuche an weißen Mäusen. Zeitschr. f. Anat. u. Entw.-Gesch., Bd. 80, 1926.

Hammar, J. A., Der gegenwärtige Stand der Morphologie und Physiologie der Thymusdrüse. Wiener med. Wochenschr., Nr. 47, 48, 50, 1909.

—, Fünfzig Jahre Thymusforschung. Erg. d. Anat. u. Entw.-Gesch., Bd. 19, 1910.

—, The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus. Endocrinology, Bd. 5, 1921.

Klivanskaja-Kroll, Zur Morphologie des experimentellen Hyperthyreoidismus des innersekretorischen Systems des im Wachstum begriffenen Organismus bei systematischer Fütterung mit Schilddrüsensubstanz. Virchow's Arch., Bd. 272, 1929.

Lampé, A. E., Die biologische Bedeutung der Thymusdrüse auf Grund neuerer Experimentalstudien. Med. Klinik, 1912.

Löwenthal, K., Thymus. Handb. d. inn. Sekr. von M. Hirsch, 1929.

Rössle, R., Über gleichzeitige Mißbildungen der branchiogenen Organe und über angeborenen Mangel der Epithelkörperchen. Virchow's Arch., Bd. 283, H. 1, 1932.

Schulze, Hanna, Über den Einfluß von Thyroxin auf die Entwicklung weißer Mäuse. Ziegler's Beitr., Bd. 90, 1932.

Utterström, Contribution à l'étude des effects de l'hyperthyreoidisation spécialement en ce qui concerne le thymus. Arch. de Méd. exp. et d'anat. path., 1910.

Lebenslauf.

Ich, Hanna Schulze, wurde am 20. November 1894 in Berlin-Steglitz als Tochter des Bürodirektors Herrmann Schulze und seiner Ehefrau Martha geb. Pallaske geboren. Schulbildung: von Oktober 1901 bis Ostern 1902 Gemeindeschule in Berlin-Steglitz; von Ostern 1902 bis Ostern 1905 Städt. Mittelschule in Potsdam; Ostern 1905 bis Oktober 1911 Städt. Lyzeum in Potsdam (Abschlußzeugnis). Von April 1912 bis April 1913 Ausbildung als technische Assistentin. Von April 1913 bis November 1926 berufliche Tätigkeit an verschiedenen städtischen Krankenhäusern und wissenschaftlichen Instituten. In den Jahren 1922 bis 1926 Abfassung und Veröffentlichung selbständiger wissenschaftlicher Arbeiten auf zoologischem Gebiet, auf Grund deren ich im November 1926 zur Prüfung für die Zulassung zum Studium ohne Reifezeugnis im Kultusministerium zugelassen wurde. Nach Bestehen dieser Prüfung studierte ich vom Wintersemester 1926 ab Medizin ausschließlich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin und beendete das Studium am 17. Juni 1932 mit Abschluß der Staatsprüfung.

Lippert & Co. G.m.b.H., Naumburg (Saale)
Printed in Germany.